

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP04/10398



REC'D 01 OCT 2004	
WIPO	PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 46 913.3

Anmeldetag: 09. Oktober 2003

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
64293 Darmstadt/DE

Bezeichnung: Acylhydrazonderivate

IPC: C 07 C, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. Juli 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Stanschus

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A 916i
06/00
EDV-L

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Acylhydrazonderivate

Acylhydrazonderivate

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der zellvolumenregulierten humanen Kinase h-sgk (human serum and glucocorticoid dependent kinase oder SGK) eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen
15 enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung SGK-bedingter Krankheiten.

20 Die SGK mit den Isoformen SGK-1, SGK-2 und SGK-3 sind eine Serin/Threonin-Proteinkinase Familie (WO 02/17893). Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorzugsweise selektive Inhibitoren der SGK-1. Ferner können sie Inhibitoren der SGK-2 und/oder SGK-3 sein.

25 Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die die Signaltransduktion der SGK hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten und
30 Leiden wie Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herzkreislauferkrankungen (z.B. kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz,
35 Arteriosklerose) und Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulosklerose,

Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie, Störung der Elektrolyt-
ausscheidung), allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen
Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis,
Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis,
Strahlenfibrose, Sklerodermatitis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus
Alzheimer).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von
Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die
Tumorthherapie geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur
Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie,
Hypoprokonvertinämie, Hämophile B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-
Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse,
Immunokoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei
neuronaler Erregbarkeit, z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen
Verbindungen können auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder
Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der
Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen
Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur
Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt
werden.

Die Identifikation von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der
SGK spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher
wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre
Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische
Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften bei SGK.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die

Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535).

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als

Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar.

Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemolumineszenz nachweisbar (Ross et al., Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

STAND DER TECHNIK

In der WO 00/62781 ist die Verwendung von Arzneimitteln enthaltend Hemmstoffe der zellvolumenregulierten humanen Kinase H-SGK beschrieben.

Benzyliden-benzohydrazide mit antibakterieller Wirkung sind in der WO 02/070464 A2 beschrieben. Die Verwendung von Acylhydraziden zur Behandlung bakterieller Infektionen ist in WO 01/70213 offenbart.

Andere Acylhydrazonderivate, u.a. zur Behandlung von Diabetes-komplikationen, sind in JP 11-106371 offenbart.

Methoxysubstituierte aromatische Acylhydrazonderivate zur Behandlung von Krebs sind von T.Kametani et al. in Yakugaku Zasshi (1963), 83, 851-855 und in Yakugaku Zasshi (1963), 83, 844-847 beschrieben.

Andere aromatische Acylhydrazonderivate als Verstärker von Sedativa und zur Blutdrucksenkung sind in JP 41-20699 offenbart.

Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren in der antiinfektiösen Therapie ist von C.Doerig in Cell. Mol. Biol. Lett. Vol.8, No. 2A, 2003, 524-525 beschrieben.

Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren bei Fettsucht ist von N.Perrotti in J. Biol. Chem. 2001, März 23; 276(12):9406-9412 beschrieben.

5 In nachstehenden Literaturstellen wird die Verwendung von SGK-Hemmern bei der Krebsbehandlung nahegelegt und/oder beschrieben:

1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Gene expression profile analysis in human
10 hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. Mol Cells. 2002;14:382-7.

2: Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD. Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein kinase-1(SGK-1). J Biol
15 Chem. 2002;277:43064-70.

3: Fillon S, Klingel K, Warntges S, Sauter M, Gabrysch S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haüssinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F. Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in
20 chronic viral hepatitis. Cell Physiol Biochem. 2002;12:47-54.

4: Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHRL1 (FOXO3a). Mol Cell Biol 2001;21:952-65
25

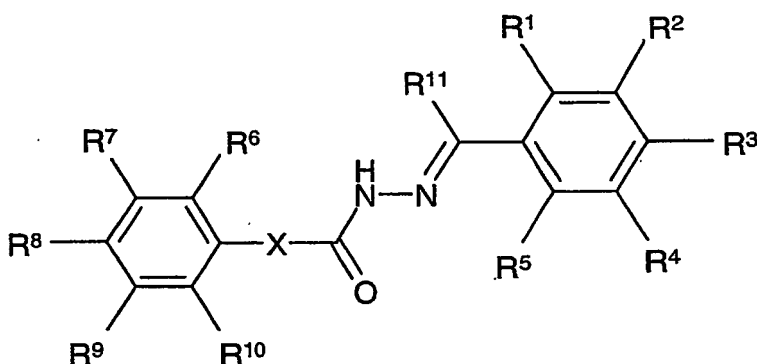
5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1. J Biol
30 Chem. 2001;276:16649-54.

6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I, Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative
35 regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. Biochemistry. 1999;38:8849-57.

7: Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL. Cell cycle and hormonal control of nuclear-cytoplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. J Biol Chem. 1999;274:7253-63.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R^1, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, OAc oder Methyl,

$R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, OAc, OCF_3 , Hal, NO_2 , CF_3 , A, CN, OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , NH_2 oder COOH ,

R^{11} H oder CH_3 ,

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 oder $-\text{CH}(\text{OH})-$,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

- 5
 R^1 Methyl, OA oder OH,
 R^5 H oder Methyl,
 R^2 H, NO_2 oder Hal,
 R^4 H oder Hal,
10 R^3 OH oder OAc,
 R^6 H,
 R^7 OA, H, Hal, OH, CF_3 oder NO_2 ,
 R^8 H, OH oder Hal,
15 R^9 H, A, Hal, OSO_2CH_3 oder OH,
 R^{10} H, A oder Hal,
 R^{11} H oder CH_3 ,
A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
X CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 oder $-\text{CH}(\text{OH})-$,
20 Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

- 25
 R^1 OH, OCH_3 oder CH_3 ,
 R^5 H,
30 R^2 H,
 R^4 H,
 R^3 OH,
 R^6 H,
 R^7 OH,
35 R^8 H, OH oder Hal,
 R^9 H, A, Hal, OSO_2CH_3 oder OH,

R¹⁰ H, A oder Hal,

R¹¹ H oder CH₃,

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH₂, CH₂CH₂, OCH₂ oder -CH(OH)-,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der Acylhydrazonderivate

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

Phenylessigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(4-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3,4-Dichlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

m-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

o-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(2-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(4-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

- (3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2,6-dimethyl-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,
- (3-Methylsulfonyloxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3,5-Dihydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-acetoxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Trifluormethyl-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- 3-(3-Methoxy-phenyl)-propionsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Methoxy-phenoxy)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Nitro-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(5-chlor-2-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid,
- 2-Hydroxy-2-phenyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Brom-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

5 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,

(3,5-Difluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methyl-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,

(2-Fluor-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Stereoisomeren (E, Z-Isomeren) sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

25 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen vorzugsweise in der E-Konfiguration vor.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

35

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

5 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

10 Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

15 Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:
verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer
20 Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

25 Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

35

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl.

- 5 Ac bedeutet Acetyl, vorzugsweise Formyl, Acetyl oder Propionyl.
X bedeutet vorzugsweise CH₂.
R¹ bedeutet vorzugsweise H, Methyl, OA oder OH, besonders bevorzugt OH, OCH₃ oder Methyl.
- 10 R⁵ bedeutet vorzugsweise H oder Methyl, besonders bevorzugt H.
R² bedeutet vorzugsweise H, NO₂ oder Hal, besonders bevorzugt H.
R⁴ bedeutet vorzugsweise H oder Hal, besonders bevorzugt H.
R³ bedeutet vorzugsweise OH oder OAc, besonders bevorzugt OH.
- 15 R⁶ bedeutet vorzugsweise H.
R⁷ bedeutet vorzugsweise OA, H, Hal, OH, CF₃ oder NO₂, besonders bevorzugt OH.
R⁸ bedeutet vorzugsweise H, OH oder Hal.
R⁹ bedeutet vorzugsweise H, A, Hal oder OH.
- 20 R¹⁰ bedeutet vorzugsweise H, A oder Hal.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man

30 auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort

35 weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

5 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man ein Hydrazid mit einem Aldehyd oder Keton umsetzt.

Bei der Umsetzung mit einem Keton (siehe Beispiel 2) entsteht in der Regel ein Gemisch von (E, Z)-Stereoisomeren, die getrennt werden können.

10

Die Umsetzung erfolgt nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind. Zunächst erfolgt Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel.

15

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

20

25

Als Lösungsmittel besonders bevorzugt sind Alkohole, wie z.B. Isopropanol oder Ethanol.

30

35

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 110°, insbesondere zwischen etwa 20° und etwa 100°.

Eine Base der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines

5 Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

10 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

15 Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten
20 Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein
25 bekannten Verfahren herstellen.
30

35 Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualen), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualen oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem,

intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten

Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

10 Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung

15 eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder

20 natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

25 Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von

30 partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln,

35 großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen.

Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete
10 Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die
15 Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.
20

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen
25 Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

30 An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

35 Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe

oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

5 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden
10 Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so
15 daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

20

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können
25 beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem
30 Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirk-
35 same Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im

allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch

verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

5

VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten.

10

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt. Bevorzugt ist hierbei SGK.

15

20

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der SGK durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

25

30

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angio-

35

5 pathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herz-Kreislauf-erkrankungen (z.B. kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz; Arteriosklerose) und Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie, Störung der Elektrolytausscheidung), allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer).

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von Krebs, Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die Tumorthherapie geeignet.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie, Hypoprotrombinämie, Hämophile B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, Immunokoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei neuronaler Erregbarkeit, z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt werden.

25 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom (Dyslipidämie), systemischer

30

35

5 und pulmonaler Hypertonie, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Nieren-
erkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen
Prozessen, Krebs, Tumorzellen, Tumormetastasen, Koagulopathien,
neuronaler Erregbarkeit, Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie
in einer antiinfektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und
Aufmerksamkeit.

10 Bei Diabetes handelt es sich vorzugsweise um Diabetes mellitus,
diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische
Angiopathie und Mikroangiopathie.

15 Bei Herz-Kreislauf-erkrankungen handelt es sich vorzugsweise um kardiale
Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und
Arteriosklerose.

20 Bei Nierenerkrankungen handelt es sich vorzugsweise um Glomerulo-
sklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie und Störung der
Elektrolytausscheidung.

25 Bei Fibrosen und entzündlichen Prozessen handelt es sich vorzugsweise
um Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis,
Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis,
Strahlenfibrose, Sklerodermis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus
Alzheimer.

30 ASSAYS

35 Die in den Beispielen beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen
wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde
gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere
Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht
durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197;

Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538-549).

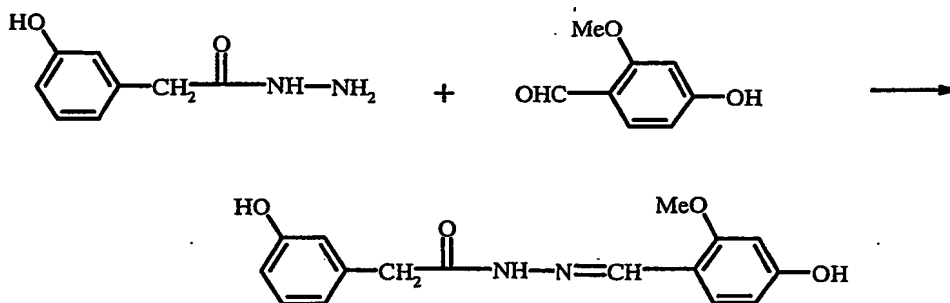
5 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit

10 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

15 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
 FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
 ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

20 Beispiel 1

Die Herstellung von (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxybenzyliden)-hydrazid ("1") erfolgt analog nachstehendem Schema:

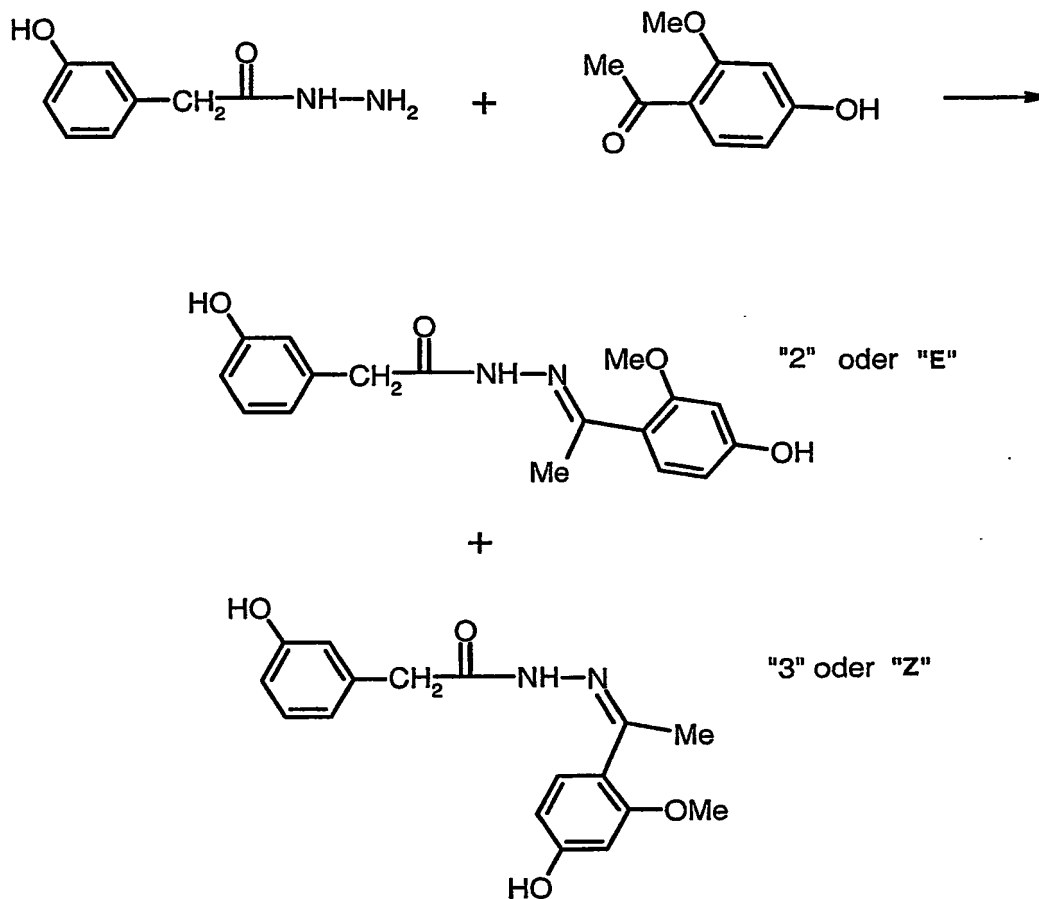


35 4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyd (5,5 g) und (3-Hydroxyphenyl)-essigsäurehydrazid (6 g) werden für 2 h in 200 ml *i*-PrOH unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird für eine weitere Stunde bei RT gerührt. Die

dabei ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus MeCN umkristallisiert. Ausbeute: 8,13 g (75 %); F. 205 °C.

Beispiel 2

Die Herstellung von (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid ("2", "3") erfolgt analog nachstehendem Schema:

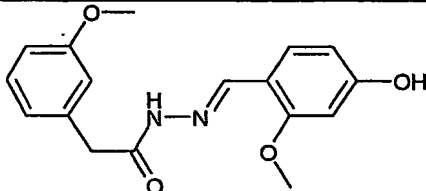
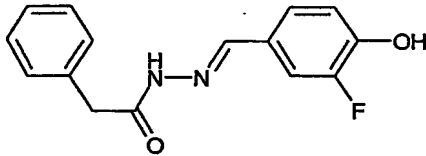
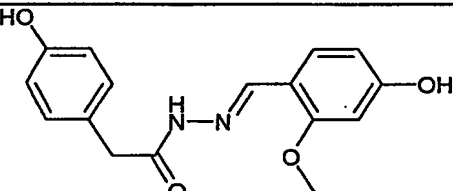
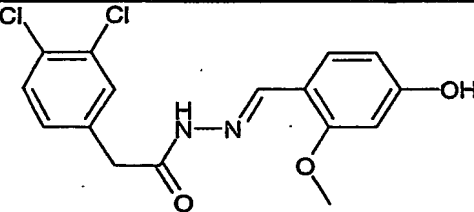
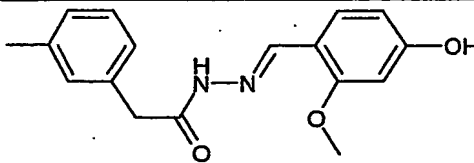


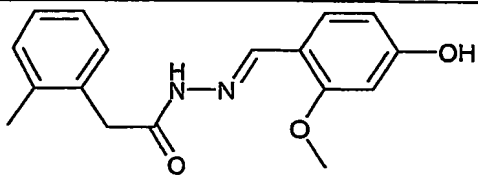
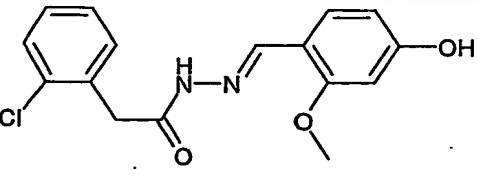
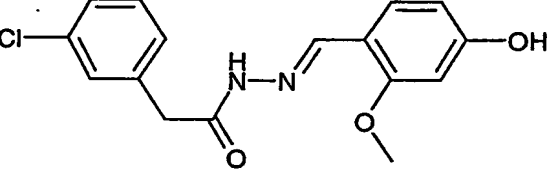
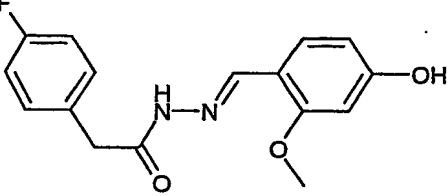
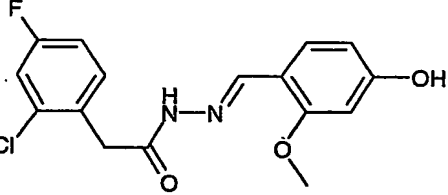
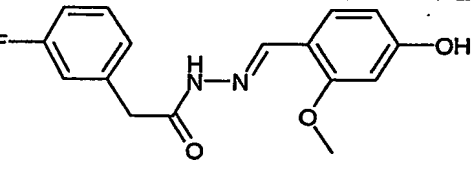
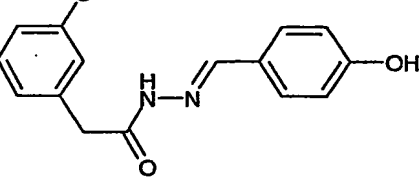
1-(4-Hydroxy-2-methoxyphenyl)-ethanon (680 mg) und (3-Hydroxyphenyl)-essigsäurehydrazid (665 mg) werden in 15 ml EtOH für 4 Tage auf 70 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand über Kieselgel

chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel wird abgezogen und mit MeCN kristallisiert.

Ausbeute: unpolare Substanz "2" (E-Konfiguration wurde mittels 2D-NMR ermittelt) 120 mg (9 %), F. 142°, und polare Substanz "3" (Z-Konfiguration wurde mittels 2D-NMR ermittelt) 50 mg (4 %), F. 180°.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Nr.	Strukturformel	F. [°C]
4		166-167
5		207
6		224
7		232-233
8		207-208

9		119-120
10		134-135
11		121-122
12		184-185
13		242-243
14		111-112
15		162-163

5

10

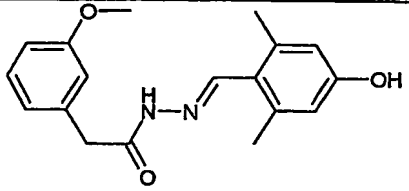
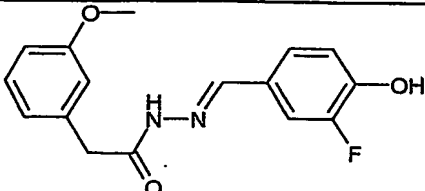
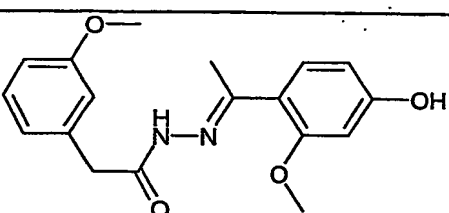
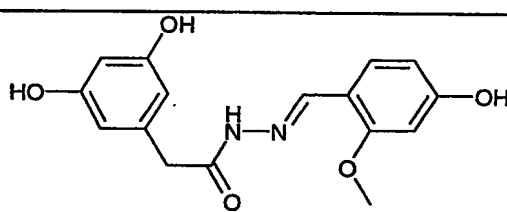
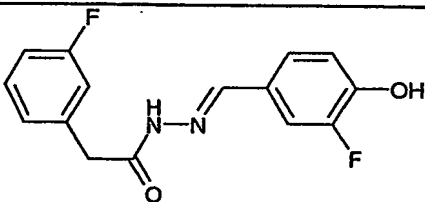
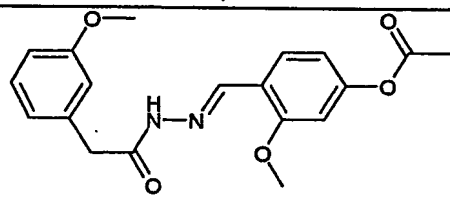
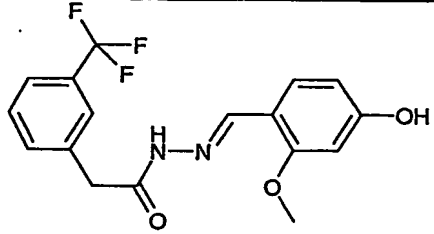
15

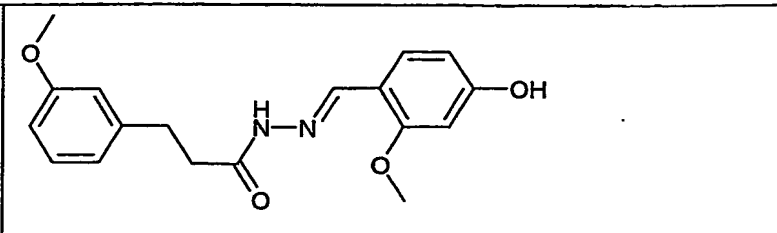
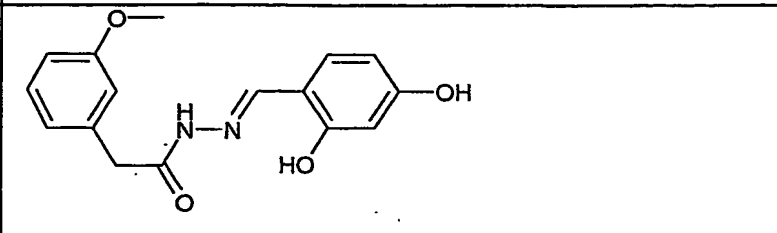
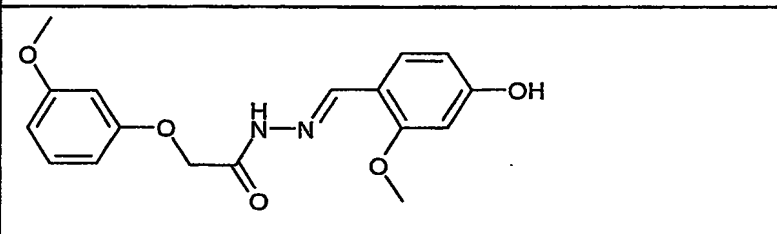
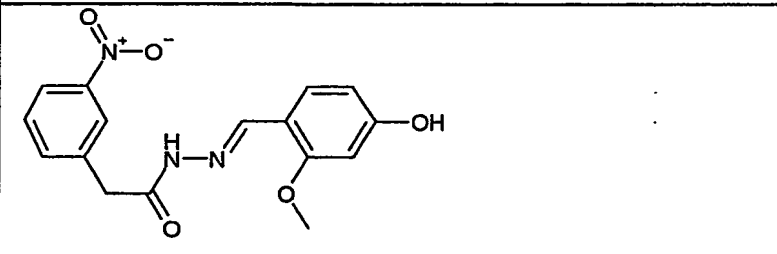
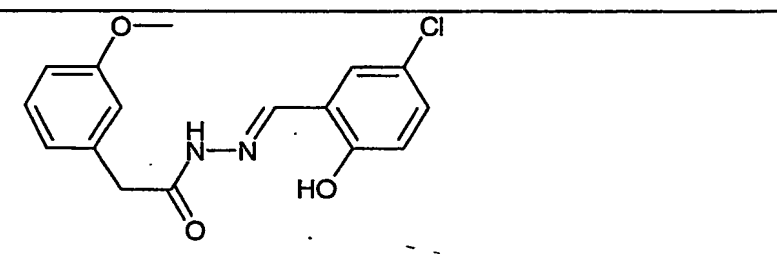
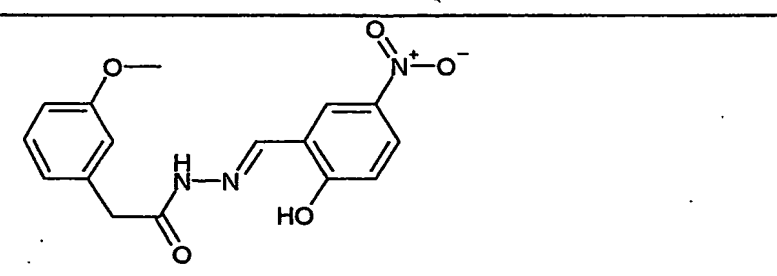
20

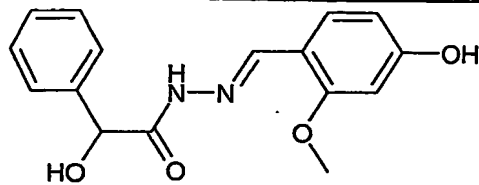
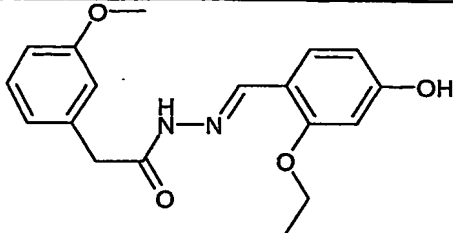
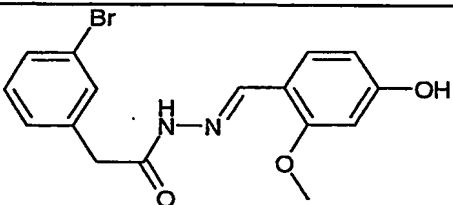
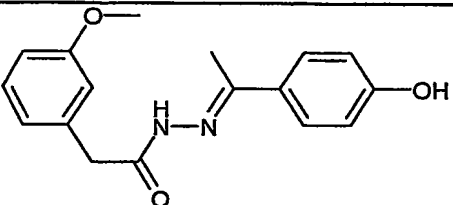
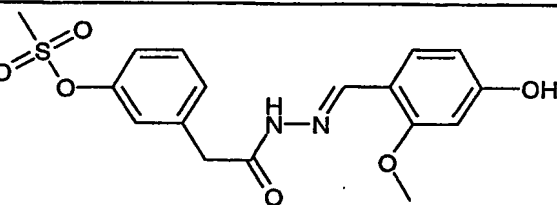
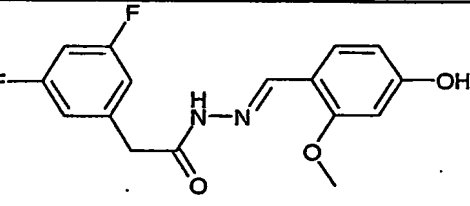
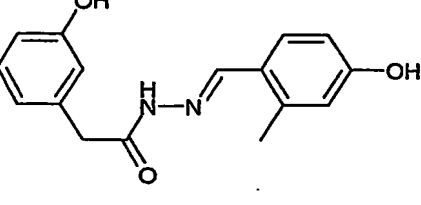
25

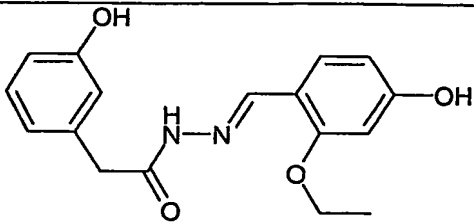
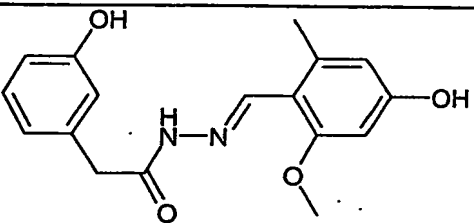
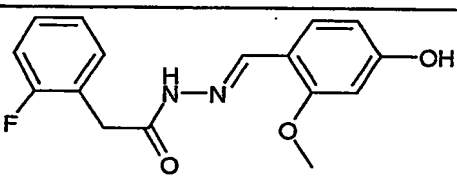
30

35

16		172-173
17		190-191
18		160-162
19		246 (Zersetzung)
20		193-194
21		147-148
22		203-204

23		159-160
24		205-206
25		173-174
26		240-241
28		178-179
29		198-199

30		217-218
31		
33		214-215
34		162-164
35		132
36		224-225
37		203-204

38		190-192
40		194-195
41		213-215

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

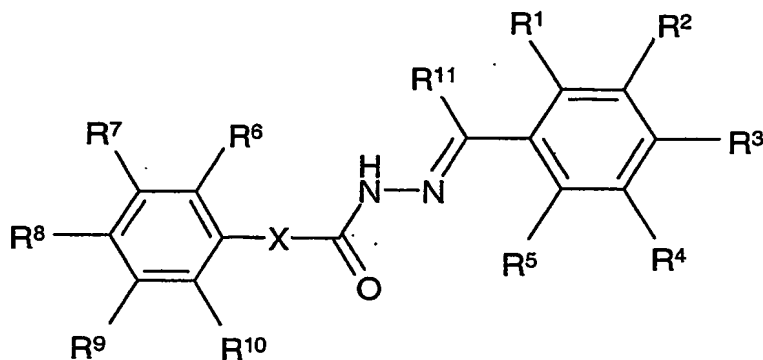
2 kg Wirkstoff werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R^1, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, OAc oder Methyl,

$R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, OAc, OCF_3 , Hal, NO_2 , CF_3 , A, CN, OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , NH_2 oder COOH ,

R^{11} H oder CH_3 ,

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 oder $-\text{CH}(\text{OH})-$,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R^1 Methyl, OA oder OH,

R^5 H oder Methyl,

	R ²	H, NO ₂ oder Hal,
	R ⁴	H oder Hal,
	R ³	OH oder OAc,
5	R ⁶	H,
	R ⁷	OA, H, Hal, OH, CF ₃ oder NO ₂ ,
	R ⁸	H, OH oder Hal,
	R ⁹	H, A, Hal, OSO ₂ CH ₃ oder OH,
	R ¹⁰	H, A oder Hal,
10	R ¹¹	H oder CH ₃ ,
	A	Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
	X	CH ₂ , CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ oder -CH(OH)-,
	Hal	F, Cl, Br oder I,

15

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

	R ¹	OH, OCH ₃ oder Methyl,
	R ⁵	H,
	R ²	H,
25	R ⁴	H,
	R ³	OH,
	R ⁶	H,
	R ⁷	OH,
30	R ⁸	H, OH oder Hal,
	R ⁹	H, A, Hal, OSO ₂ CH ₃ oder OH,
	R ¹⁰	H, A oder Hal,
	R ¹¹	H oder CH ₃ ,
35	A	Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
	X	CH ₂ , CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ oder -CH(OH)-,
	Hal	F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-
phenyl)-ethyliden]-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,
Phenylessigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(4-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,
(3,4-Dichlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,
m-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
o-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(2-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(4-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,
(3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-benzyliden)-
hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2,6-dimethyl-benzyliden)-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

5

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,

(3-Methylsulfonyloxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

10

(3,5-Dihydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

15

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-acetoxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Trifluormethyl-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

20

3-(3-Methoxy-phenyl)-propionsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-benzyliden)-hydrazid,

25

(3-Methoxy-phenoxy)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Nitro-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

30

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(5-chlor-2-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid,

35

2-Hydroxy-2-phenyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Brom-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,

5

(3,5-Difluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methyl-benzyliden)-hydrazid,

10

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,

15

(2-Fluor-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

5. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1-4 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

25

6. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1-4, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

30

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei es sich bei der Kinase um SGK handelt.

35

- 5 8. Verwendung nach Anspruch 7 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-4, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der SGK durch die Verbindungen nach Anspruch 1-4 beeinflusst werden.
- 10 9. Verwendung nach Anspruch 8 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-4, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom (Dyslipidämie), systemischer und pulmonaler Hypertonie, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen, Krebs, Tumorzellen, Tumormetastasen, Koagulopathien, neuronaler Erregbarkeit, Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie in einer anti-infektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit.
- 20 10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei es sich bei Diabetes um Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie handelt.
- 30 11. Verwendung nach Anspruch 9, wobei es sich bei Herz-Kreislauf-erkrankungen um kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose handelt.
- 35 12. Verwendung nach Anspruch 9, wobei es sich bei Nierenerkrankungen um Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie und Störung der Elektrolytausscheidung handelt.

- 5 13. Verwendung nach Anspruch 9, wobei es sich bei Fibrosen und entzündlichen Prozessen um Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis, zystische Fibrose, Narbenbildung und Morbus Alzheimer handelt.
- 10 14. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1-4 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 15 15. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung gemäß Anspruch 1-4 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
20 und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- 25
- 30
- 35

Zusammenfassung

Neue Acylhydrazonderivate nach Anspruch 1 sind SGK-Inhibitoren und können zur Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten und Leiden wie Diabetes, Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen verwendet werden.